Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Breslau.
(Direktor: Prof. Dr. Minkowski.)

Der Kreatiningehalt des Blutes und seine Beeinflussung durch Physostigmin und Adrenalin.

Auszug

aus einer Schrift zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde bei der Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Breslau

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt von

Alfred Primer.

Breslau 1920.
Druck der Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei, E. G. m. b. H.

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Breslau.
Berichterstatter: Professor Dr. Minkowski.

Unter Hinweis auf die verschiedenen Gesichtspunkte, nach denen die Erforschung des Kreatins und Kreatinins im tierischen Organismus sich entwickelt hat, wird die Bedeutung des Zusammenhanges zwischen Kreatingehalt der Muskulatur und Tonus des Muskels dargelegt unter Bezugnahme auf die grundlegenden Untersuchungen Pekelharings. Die Tonusfunktion des quergestreiften Muskels wird vom autonomen Nervensystem beherrscht. Neben anatomischen und physiologischen Stützen dieser Lehre ging dies auch aus Untersuchungen hervor, die O. Riesser im Jahre 1914 veröffentlichte. Er konnte nämlich zeigen, daß unter dem Einfluß von Mitteln, die das autonome Nervensystem erregen, der Tonus der quergestreiften Muskulatur sich ändert, was in einer Vermehrung oder Verminderung des Kreatingehaltes der Muskulatur präzis zum Ausdruck kam. Frank hat die Kenntnis der autonomen Innervation der quergestreiften Muskulatur dahin erweitern können, daß die Tonusfunktion des Muskels zwei einander sich entgegengesetzt beeinflussenden nervösen Impulsen unterliegt, einem parasympathischen erregenden und einem sympathisch hemmenden Einfluß. Für die vorliegende Arbeit waren nun zwei Fragen von Interesse:

1. Erzeugen Mittel, deren Einfluß auf den Tonus der Muskulatur in Veränderungen des Muskelkreatingehaltes zum Ausdruck kommt, auch Änderungen des Blutkreatininspiegels?
2. Zutreffendenfalls kommt dabei ein gegensätzliches Verhalten von parasympathisch und sympathisch angreifenden Mitteln zum Ausdruck?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden Untersuchungen des Gesamtkreatinins im Blute des Menschen ausgeführt.

Nach Bestimmung des Nüchternwertes für das Gesamtkreatinin in 10 ccm Blut wurden nun den Versuchspersonen entweder Adrenalin als sympathisch angreifendes oder Physostigmin als parasympathisch erregendes Mittel subkuktan injiziert und nach verschiedenen Zeitfristen in einer zweiten Blutentnahme abermals das Gesamtkreatinin bestimmt. Der nun ermittelte Wert wurde dann zu dem Nüchternwert in Beziehung gesetzt.

Ehe an das Studium dieser Fragen getreten werden konnte, bedürfte es einer gründlichen Beschäftigung mit der Methodik der Kreatin- und Kreatininbestimmung im Blute. Im Prinzip wurde den Untersuchungen O. Folins Methode zugrunde gelegt. Die Herstellung einer Kreatininstandardlösung wurde nach O. Folin versucht, mit Rücksicht auf die ziemlich bedeutenden Kosten kam aber schließlich eine einfachere Darstellung des für die Standardlösung erforderlichen Kreatininzinkchlorids in Anwendung. Auch in der Verarbeitung des zu untersuchenden Blutes lehnten wir uns strikt an O. Folins Angaben.

Zur kolorimetrischen Bestimmung wurde das von Autenrieth und Königsberger konstruierte Kolorimeter — für die Blutkreatininbestimmung — wohl erstmalig in Anwendung gebracht. Durch ausgedehnte Vergleichsbestimmungen mit bekannten Kreatininzinkchloridverdünnungen wurde die Leistungsfähigkeit der Methodik eingehend studiert. Es zeigte sich, daß bei einer zu untersuchenden Ausgangssubstanz von 10 ccm Volumen deren Kreatiningehalt zumindest 0,3 mg betragen muß. Daher wurde auf die ursprünglich beabsichtigte Mitbestimmung des präformierten Kreatinins verzichtet und die Gesamtkreatininbestimmung ausgeführt. Zur Überführung des Kreatins in Kreatinin war die von O. Folin empfohlene Verwendung eines Autoklaven aus äußeren Gründen nicht durchführbar. Es wurde daher die Erhitzung der kreatinhaltigen Substanz im Schießofen durchgeführt in einer an dieser Stelle der Arbeit eingehend beschriebenen Weise. Nachdem das zur Benutzung kommende Kolorimeter für die in Frage kommenden Testlösungen geeicht war, begannen die eigentlichen Untersuchungen des Blutkreatininspiegels mit Berücksichtigung der oben skizzierten Gesichtspunkte.

Die Erfahrungen in der kolorimetrischen Bestimmung reiner Kreatininlösungen konnten auf die mit dem gleichen Verfahren ermittelten Blutkreatinwerte übertragen werden, da aus den Angaben Folins, Feigls und anderer Untersucher zur Genüge hervorgeht, daß bei genügender Sorgfalt Störungen in der Bestimmung etwa durch Mitreaktion anderer Substanzen des Blutes nicht zu befürchten sind. In zwei Tabellen werden nun die Resultate unserer Untersuchungen niedergelegt. Sechs Versuche mit Physostigmin und Adrenalin wurden ausgeführt. Die Tabellen enthalten den Nüchternwert des untersuchten Patienten an Gesamtkreatinin, berechnet für 100 ccm Blut, Angaben über die Frist, die bis zur vergleichenden zweiten Blutentnahme nach Injektion des pharmakologischen Agens verstrich, den in dieser Blutprobe ermittelten Gesamtkreatininwert und zuletzt die Angabe, ob der Vergleich mit dem Nüchternwert ein Ansteigen oder Absinken des Gesamtkreatinins im Blute zur Darstellung bringt.

Es zeigte sich, daß sowohl Physostigmin, als auch Adrenalin schon in den minimalen zur Anwendung kommenden Dosen von

1 mg deutliche Änderungen des Gesamtkreatinins erkennen lassen. Sämtliche zur Beobachtung kommenden Ausschläge lagen außerhalb der Fehlerquellen der Methodik, über die an anderer Stelle der Arbeit eingehend berichtet wurde.

Auch für die Beantwortung der zweiten Frage, ob nämlich die Beeinflussung des Kreatininspiegels im Blute ein differentes Verhalten von Physostigmin und Adrenalin zum Ausdruck bringt, scheint sich in den erzielten Resultaten eine beachtenswerte Unterlage zu bieten. Wenn auch Adrenalin und Physostigmin Senkung und Anstieg des Kreatininspiegels im Blute hervorrufen zu können scheinen, so ist doch festzuhalten, daß der maximale Ausschlag des Adrenalineinflusses auf eine Senkung des Kreatininspiegels zielt, während das Maximum unter der Physostigminwirkung in einer Steigerung des Blutkreatinins gefunden wurde. Interessant war auch die zeitliche Anordnung der Bewegungen des Kreatininspiegels in unseren Versuchen. Für die Physostigminwirkung zeigte sich nämlich eine rasch eintretende, 15 Minuten nach Injektion des Mittels am stärksten sich manifestierende Steigerung des Blutkreatiningehaltes. Für die gleiche Zeit fand sich beim Adrenalin eine relativ geringe Zunahme des Gesamtkreatinins, die allmählich in eine Abnahme des Kreatininspiegels umschlug. Nach 45 Minuten post injektionem trat ein Maximum in der Abnahme des Blutkreatinins unter der Adrenalinwirkung ein, also etwa zu der gleichen Zeit, wo die Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch Adrenalin sich deutlich manifestiert. Aus diesen Befunden könnte man schließen, daß die Adrenalinwirkung auf eine Abnahme des Blutkreatinins gerichtet ist. Die anfängliche Steigerung des Blutkreatininspiegels ließe sich vielleicht mit der Gefäßwirkung des Adrenalins erklären in der Annahme, daß unter dem Einflusse der Gefäßkontraktion eine Auspressung von Kreatin aus kreatinbildenden Organen ins Blut statthat.

Die angestellten Untersuchungen scheinen darzutun, daß dem Physostigmin eine kreatinvermehrende, dem Adrenalin eine kreatinmindernde Wirkung, gemessen am Gesamtkreatinin des menschlichen Blutes, zuzusprechen ist. Der von Frank gezeigte Gegensatz in der Wirkung von Adrenalin und Physostigmin wurde also auch durch die vorstehenden Untersuchungen bestätigt.

Außer allem Zweifel steht, daß sich bindende Folgerungen aus der geringen Zahl von Untersuchungen nicht ableiten lassen. Erst die Nachprüfung an einer großen Reihe ähnlich angestellter Versuche unter Anwendung auch anderer für die Beeinflussung des autonomen Nervensystems als different erkannten Mittel kann die in der vorliegenden Arbeit angeschnittenen Fragen in wünschenswerter Weise klarstellen.